

18 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 198 19 537 A 1

51 Int. Cl.⁷:
G 01 N 33/50
G 01 N 1/28

21 Aktenzeichen: 198 19 537.0
22 Anmeldetag: 30. 4. 1998
49 Offenlegungstag: 16. 3. 2000

71 Anmelder:
BioChip Technologies GmbH, 79108 Freiburg, DE
74 Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

72 Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden
56 Entgegenhaltungen:
DE 37 09 296 C1
DE 196 21 179 A1
EP 8 69 351 A2
Chemical Abstracts, 1997, Vol.126, Zitat-Nr.
272917;
Gene, 1997, 188, S.45-52;
TIG, März 1996, Vol.12, N3, S.110-115;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Analyse- und Diagnostikinstrument

57 Die Erfindung betrifft ein Analyse- bzw. Diagnostikinstrument - kurz Analysechip - mit dem biologische Proben untersucht werden können. Der Analysechip besteht im wesentlichen aus einem Träger, auf dessen Oberfläche mindestens eine Biomolekülmatrix in Form von Dots aufgebracht ist, wobei jeder Punkt der Matrix eine individuelle Molekülspezies repräsentiert und die zu untersuchende biologische Probe durch eine mikrofluidische Struktur strömt. An der Oberfläche des Trägers ist vorzugsweise mindestens ein Medium vorgesehen, auf dem sich die Biomolekülmatrix befindet. Der Analysechip weist ferner ein optisches Linsenfeld und gegebenenfalls entsprechend der Biomolekülmatrix angeordnete optische Gitter auf, so daß eine Auswertung der biologischen Probe durch Echtzeit-Messung der Hybridisierung mit einem Nachweis der Massenanlagerung oder ein Nachweis von Fluorochrommolekülen, die zuvor in das Sondenmaterial eingebaut wurden, möglich ist.

E 198 19 537 A 1

DE 198 19 537 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Analyse- und Diagnostikinstrument zur Untersuchung von biologischen Proben, insbesondere von DNA-Molekülen.

Im Bereich der biologischen und medizinischen Labortechnik ist eine Reihe von Analyse- bzw. Diagnostikinstrumenten bekannt. In bestimmten Ausgestaltungen werden diese üblicherweise auch als Analysechips bezeichnet. Ist der Analysechip zur Untersuchung von DNA-Molekülen vorgesehen, so nennt man ihn DNA-Analysechip, DNA-Array oder DNA-Grid. Die Begriffe Analysechip und Analyse- und Diagnostikinstrument werden im weiteren synonym verwendet.

Herkömmliche Analysechips bestehen üblicherweise im wesentlichen aus einem Trägermaterial, in dessen Oberfläche Mulden geätzt sind, in die im Fall einer DNA-Analyse verschiedene DNA-Moleküle eingebunden sind. Durch das Inkontaktbringen einer zu untersuchenden DNA-Probe auf die in den Mulden gebundenen DNA-Moleküle kann es zu einer Hybridisierung kommen, die Signale über die An- bzw. Abwesenheit und gegebenenfalls die Konzentration von Nucleinsäuren in der Hybridisierungslösung liefern. Ein spezieller Analysator liest die Hybridisierungsdaten dann aus. Der Nachweis der Hybridisierungsreaktion erfolgt herkömmlicherweise durch optische Verfahren, wie beispielsweise durch Lichteinkopplung über ein Gitter. Bei der Massenlagerung wird das evaneszente Feld gestört, wodurch eine Störung im Fernfeld meßbar ist. Herkömmliche Analysechips benutzen als Trägermaterial im allgemeinen Silizium, das ein nicht-transparentes Medium enthält, auf dem die DNA-Moleküle in den Mulden gebunden sind.

Analoge, nicht hochintegrierte Systeme, wie ELISA-Systeme, haben insbesondere die Nachteile, daß die zu untersuchende biologische Probe auf jedes Referenzmolekül in den Mulden einzeln aufgebracht werden muß, die Lichteinkopplung zum Nachweis der Hybridisierungsreaktion ineffizient ist, eine Justierung des Analysechips im Analysator schwierig ist, die Verwaltung und Prozessierung von Daten und Parametern aufwendig ist und die Kosten für die Herstellung und den Betrieb sehr hoch sind.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Analyse- bzw. Diagnostikinstrument bzw. -verfahren zur Verfügung zu stellen.

Zur Lösung dieser Aufgabe geht die Erfindung von dem Grundgedanken aus, einen Analysechip zur Untersuchung von biologischen Proben bereit zustellen, der im wesentlichen aus einem Träger besteht, auf dessen Oberfläche mindestens eine Biomolekülmatrix aus einzelnen Punkten (Dots) auf einen Boden einer mikrofluidischen Struktur, wie z. B. einer Mäanderstruktur, oder eine planare Oberfläche aufgebracht ist. Die zu untersuchende biologische Probe wird an einem Ende der mikrofluidischen Struktur aufgebracht und strömt entlang dieser Struktur zum anderen Ende, wobei die Probe beim Überströmen der jeweiligen Matrixpunkte, die jeweils eine individuelle Molekülspezies repräsentieren, bestimmte Reaktionen auslöst.

Diese Reaktion ist, sofern eine Nucleinsäure nachgewiesen werden soll, üblicherweise eine Hybridisierungsreaktion. Je nach Einstellen der Hybridisierungsbedingungen (stringente oder nicht-stringente Hybridisierungsbedingungen) sind Moleküle in der Probe detektierbar, die einen mehr oder weniger großen Ähnlichkeits- bzw. Homologiegrad mit der komplementären Molekülspezies auf der Oberfläche oder einem Teil davon aufweisen. Derartige Hybridisierungsbedingungen hängen beispielsweise von der Temperatur oder der Salzkonzentration in der Probe ab und können vom Fachmann nach üblichen Verfahren eingestellt werden.

So kann beispielsweise die Salzkonzentration in einer Probe eingestellt werden. Die Einstellung von Hybridisierungsbedingungen ist im Stand der Technik bekannt und kann z. B. auf der Basis der Lehre in Hames und Higgins, "Nucleic acid hybridisation, a practical approach", IRL Press, Oxford 1985 erfolgen.

Ist das in der biologischen Probe nachzuweisende Molekül ein Protein oder Peptid, so stehen dem Fachmann eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, wie er dieses mit dem erfindungsgemäßen Analysechip nachweisen kann. Eine Möglichkeit ist die Einbindung des Moleküls in einen Antikörper-Sandwich, wobei der nicht an die Oberfläche fixierte Antikörper (oder ein Derivat davon) vorzugsweise nachweisbar markiert ist.

Selbstverständlich sind erfindungsgemäß auch andere Molekülarten in einer biologischen Probe mit dem Analysechip nachweisbar.

Der Begriff "biologische Probe", wie erfindungsgemäß verwendet, bedeutet im weitesten Sinne, daß die Probe biologisches Material wie Nucleinsäuren oder Proteine oder Derivate oder Fragmente davon enthält. Nucleinsäuren können beispielsweise durch Verfahren der rekombinanten DNA-Technologie modifiziert, fragmentiert etc. worden sein. Proteine können z. B. aus einer natürlichen Quelle vor der Analyse angereichert worden sein. In einer Ausführungsform wird die Probe aus einer natürlichen Quelle direkt in die Analyse überführt.

Zur erleichterten Datenverwaltung und -verarbeitung weist der Analysechip ferner ein Speichermedium auf.

Das erfindungsgemäße Analyse- bzw. Diagnostikinstrument hat gegenüber dem Stand der Technik insbesondere die Vorteile, daß die zu untersuchende Probe nur an einer Stelle auf die mikrofluidische Struktur aufgebracht werden muß, wodurch die Verfahrenszeit erheblich reduziert werden kann, es auf einfache und kostengünstige Weise herstellbar ist, da die mikrofluidische Struktur gleichzeitig mit dem Träger hergestellt werden kann, die theoretische Signalstärke durch die Mikrostrukturierung im Bereich der Proben verstärkt werden kann, ein effizienterer Reaktionsnachweis möglich ist, und/oder fertigungsrelevante und/oder sonstige Daten, wie z. B. Konfiguration, Fertigungslos, Nullkontrolldaten, Patientendaten, Verfallsdatum, Analyseergebnisse und ähnliches direkt auf dem Analysechip gespeichert werden können. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die Ergebnisse der Analyse, aufgrund einer vorzugsweise mindestens doppelt redundant vorhandenen Matrix, mit erheblich höherer Sicherheit festgestellt werden können. Ferner erfolgt die Analyse mit hoher Integrationsdichte und hoher Parallelität. Es sind nur kleine Volumina der Proben erforderlich. Weitere Vorteile sind die Miniaturisierung des Analysechips, die Möglichkeit einer Realtime- und/oder Online-Auswertung zeitgleich mit der Hybridisierungsreaktion.

Die Erfindung wird im folgenden anhand einer bevorzugten Ausführungsform beispielhaft beschrieben. In den Zeichnungen zeigt:

Fig. 1 ein Raumbild eines Analysechips gemäß der Erfindung;

Fig. 2 einen Schnitt entlang der Fläche II-II von Fig. 1 zur Verdeutlichung der Lichteinkopplung zum Nachweis von Fluorochrommolekülen;

Fig. 3 das Detail III aus Fig. II; und

Fig. 4 das Prinzip der Lichteinkopplung zum Nachweis der Massenlagerung.

Das in Fig. 1 dargestellte Analyse- bzw. Diagnostikinstrument 2 – kurz Analysechip – besteht im wesentlichen aus einem Träger oder Tragrahmen 4, der im Querschnitt z. B. ein U-förmiges Profil aufweist, das an seinen Enden geschlossen ist, so daß unter einer Oberfläche 6 ein Hohl-

raum 8 vorgesehen ist. Auf der Oberfläche 6 des Trägers 4 ist eine mikrofluidische Struktur, z. B. eine Mäanderstruktur 10 vorgesehen, die in den Träger 6 oder bevorzugt in mindestens ein vorzugsweise transparentes Medium 12 und 14 eingelassen ist. Dieses transparente Medium 12 und 14 ist z. B. ein Einsatz aus Glas, Quarzglas, Kunststoff, Silizium, Silikaten. Die Mäanderstruktur 10 ist so ausgebildet, daß darin Punkte (Dots) 16 einer Biomolekülmatrix aufgebracht werden können, wobei jeder Punkt 16 der Matrix vorzugsweise eine individuelle Molekülspezies (DNA, RNA, Proteine, Peptide, Polysaccharide usw.) repräsentiert. Die Mäanderstruktur 10 mit den Dots 16 ist auf dem Analysechip 2 mindestens einmal vorhanden, nämlich auf dem Medium 12, vorzugsweise jedoch mindestens doppelt redundant, also auch mindestens auf dem Medium 14 oder weiteren Medien (nicht dargestellt).

Ebenso ist es möglich, die Oberfläche des Analysechips bzw. des Mediums 12 und 14 planar auszugestalten (ohne mikrofluidische Struktur) und die mindestens eine Biomolekülmatrix darauf vorzusehen. In diesem Fall weist dann eine der Biomolekülmatrix gegenüberliegende Fläche, die das fluidische Volumen mit der zu untersuchenden Probe enthält, die mikrofluidische Struktur auf. Der Analysechip 2 wird dann zur Analyse auf diese Fläche aufgesetzt. Die mikrofluidische Struktur 10 kann ferner sowohl auf der Oberfläche 6 des Analysechips 2 als auch auf der gegenüberliegenden Fläche vorgesehen sein.

Der Träger 4 des Analysechips ist vorzugsweise ein Kunststoff, der durch Mikrospritzguß hergestellt wird. Als Trägermaterialien eignen sich insbesondere Derivate von Polycarbonat. Die kovalente Kopplung von Biomolekülen erfolgt vorzugsweise an semifluidischen, gelartigen Polymeroberflächen im Bereich der Proben (z. B. Polymerbrush). Die Polymeroberflächen besitzen eine eigene Hydrodynamik, wodurch den Polymeroberflächen besondere hydrodynamische Eigenschaften verliehen werden und das Verhältnis zwischen Signal und Hintergrundrauschen positiv beeinflusst wird. Semifluidische Polymeroberflächen sind direkt auf der Oberfläche 6 des Analysechips synthetisiert und können als Nano- bis Mikrostrukturierung von Oberflächen i. a. als Polymerbrushes bezeichnet werden. Die theoretische Signalstärke wird durch die semifluidische Oberflächenstrukturierung im Bereich der Proben verstärkt.

Zum Betrieb des Analysechips wird z. B. genetisches Material aus einer zu untersuchenden biologischen Probe isoliert, spezifisch amplifiziert und gegebenenfalls markiert. Das so gewonnene Sondenmaterial wird mittels einer Vorrichtung, z. B. einer Pipette oder Spritze, auf ein Ende der Mäanderstruktur 10 des Analysechips 2 aufgebracht. Die zu untersuchende biologische Probe bzw. das genetische Material überströmt entlang der Mäanderstruktur 10 die einzelnen Punkte 16 der Biomolekülmatrix, die jeweils eine individuelle Molekülspezies repräsentieren, und hybridisiert im Fall von mindestens teilweise komplementären Biomolekülen.

Zur Analyse und Auswertung der Daten des Analysechips 2 stehen dem Fachmann eine Reihe von Verfahren zur Verfügung. Zwei prinzipielle Verfahren werden erfindungsgemäß bevorzugt. Einerseits kann die Auswertung durch eine Echt-Zeit-Messung der Hybridisierung durch Nachweis der Massenlagerung erfolgen, indem der Analysechip mit einem Gitterkoppler versehen ist, der eine Störung des evaneszenten Felds verursacht. Andererseits besteht die Möglichkeit, durch visuelle oder opto-chemische Mittel nachweisbare Moleküle zwei Fluorochrommoleküle nachzuweisen, die z. B. in das Sondenmaterial (DNA, RNA) vor der Analyse eingebaut wurden.

Der in den Fig. 1 bis 3 dargestellte Analysechip gemäß

der Erfindung ist insbesondere für fluorochrommarkierte Systeme geeignet. Der in Fig. 4 dargestellte Analysechip ist zur Auswertung mit einem Hybridisierungsnachweis durch Massenlagerung geeignet.

Der Analysechip 2 weist am Außenrand des Trägers 4 Justiermittel 18, wie z. B. Justiernasen oder -einbuchtungen, auf, so daß der beim Einlegen in einen Analysator (nicht dargestellt) zur Auswertung der Untersuchung genau justierbar ist. Dies ist insbesondere deshalb vorteilhaft, weil die einzelnen Dots 16 der Biomolekülmatrix sowie die Schleifen der Mäanderstruktur 10 vorzugsweise selbst relativ dicht beieinander liegen, z. B. mit einem Abstand zwischen 100 und 500 µm. Es wird sichergestellt, daß die einzelnen Punkte 16 des Analysechips 2 mit entsprechenden Auswerteelementen des Analysators korrespondieren.

Der Analysechip 2 weist ferner mindestens ein Speichermedium auf, das Betriebsdaten, fertigungsrelevante Daten wie z. B. Konfiguration, Fertigungslos, Null-Kontrolldaten, eingegebene Patientendaten, das Verfallsdatum, Analyseergebnisse und weitere Hilfsdaten speichern kann. Das Speichermedium ist vorzugsweise ein elektronischer Speicherchip 20, ein Magnetstreifen 22 und/oder ein Barcode 24, kann jedoch auch jedes andere bekannte Speichermedium, wie z. B. ROM oder RAM, sein.

Der in den Fig. 2 und 3 dargestellte Analysechip 2 weist neben den mit Bezug auf Fig. 1 beschriebenen Merkmalen die für den Nachweis von Fluorochrommolekülen vorteilhaften Merkmale auf.

Die Analyse einer biologischen Probe in der Mäanderstruktur 10 des Analysechips 2 erfolgt dadurch, daß in einem Analysator der Analysechip 2 von der der Mäanderstruktur 16 abgewandten Seite, d. h. vom Hohlraum 8, beleuchtet wird, was in Form des Pfeils 26 schematisch dargestellt ist. Die Unterseite 28 der Oberfläche 6 ist vorzugsweise mit einem optischen Linsenfeld 30 versehen, das eine konfokale Beleuchtung ermöglicht. Das Linsenfeld 30 ist vorzugsweise so ausgebildet, daß es sich genau unterhalb der Mäanderstruktur 10, insbesondere genau unterhalb der Dots 16 befindet, so daß die in Fig. 3 dargestellte Beleuchtung der einzelnen Dots 16 ermöglicht wird. Das Linsenfeld 30 und der Träger 4 des Analysechips 2 können aus einem einheitlichen Material bestehen, das in einem Schritt z. B. durch Mikrospritzguß hergestellt werden kann. Vorzugsweise befindet sich das Linsenfeld 30 jedoch auf der Unterseite 28 des in den Träger 4 eingelegten transparenten Mediums 12 bzw. 14.

Die Beleuchtung 26 von der Unterseite 28 des Analysechips 2 bringt insbesondere den Vorteil, daß die Intensität der Lichtquelle reduziert werden kann, da die Lichtstrahlen keinen Strahlteiler durchlaufen müssen. Das einfallende Licht 26 wird durch die Linsen des Linsenfelds 30 auf die einzelnen Punkte 16 der Biomolekülmatrix fokussiert, wodurch die Dots 16, die mit der zu untersuchenden Probe eine Reaktion hervorgerufen haben, durch die Fluorochrommoleküle Fluoreszenz bewirken. Weitere Möglichkeiten zum Nachweis der Moleküle beruhen auf dem Prinzip der Biolumineszenz, z. B. Phosphoreszenz, radioaktiven Markierungen, die durch Auflegen von Röntgenfilmen nachgewiesen werden können. Durch eine geeignete Auswerteschaltung, z. B. eine optoelektronische Schaltung, kann dann eine weitere Verarbeitung der gewonnenen Daten bezüglich der zu analysierenden Probe erfolgen. Diese Daten können zusammen mit dem in dem Speichermedium gespeicherten Daten weiter verarbeitet und/oder in den Speicher des Analysechips 2 geschrieben werden.

Fig. 4 zeigt die Lichteinkopplung für Analysechips, bei denen der Hybridisierungsnachweis über den Nachweis der Massenlagerung erfolgt. Dazu wird ein optisches Verfah-

ren benützt, bei dem die Lichteinkopplung über eine Vielzahl von Gittern 32 erfolgt, wodurch das evaneszente Feld beeinflusst wird. Diese Beeinflussung ist im Fernfeld 39 meßbar. Jedem Punkt 16 der Biomolekülmatrix in der mikrofluidischen Struktur 10 ist exakt ein optisches Gitter 32 zugeordnet, so daß die Effizienz der Lichteinkopplung erheblich erhöht werden kann. Das Licht 34 einer Beleuchtungsquelle wird über ein zweidimensionales Linsenfeld 36 oder über ein zweidimensionales Fresnel-Linsenfeld, z. B. ein Hologramm oder diffraktive Optik, auf die in der Matrix angeordneten Gitter 32 fokussiert. Dadurch kann ein effizienter Hybridisierungsnachweis durch den Nachweis der Massen-anlagerung erzielt werden, wenn eine Auswertung des Fernfelds erfolgt. Die gewonnenen Analysedaten können zusammen mit den im Speichermedium gespeicherten Daten in einem Analysator (nicht dargestellt) durch Verwendung geeigneter Auswerteschaltungen, z. B. optoelektronische Schaltungen, weiter verarbeitet und/oder in den Speicher des Analysechips 2 geschrieben werden.

Die optischen Gitter 32 wurden vorzugsweise zusammen mit den jeweiligen Punkten 16 der Biomolekülmatrix, die jeweils eine individuelle Molekülspezies (DNA, RNA, Proteine, Peptide, Polysaccharide usw.) repräsentieren, in die mikrofluidische Struktur 10 eingebracht. Die zu untersuchende biologische Probe durchläuft die mikrofluidische Struktur 16 (Mäanderstruktur) z. B. in Richtung der Pfeile 38; das Linsenfeld 36 befindet sich auf der von der Biomolekülmatrix abgewandten Seite des Gitters 32. Es kann, ähnlich wie zuvor mit Bezug auf die Fig. 2 und 3 beschrieben, ebenfalls im Hohlraum 8 des Analysechips 2 vorgesehen sein. Ebenso kann es zusammen mit dem Träger 4 aus einem einheitlichen Material bestehen, oder, vorzugsweise, an den transparenten Medien 12 und 14 vorgesehen sein.

Neben den mit Bezug auf die Fig. 2 bis 4 beschriebenen Auswerteverfahren zur Auswertung der Analysechips 2 ist der erfindungsgemäße Analysechip ebenso für weitere, nicht näher beschriebene Auswerteverfahren geeignet.

Die Ausbildung der mikrofluidischen Struktur 16 als Mäanderstruktur ist lediglich exemplarisch, es sind vielmehr auch beliebige andere mikrofluidische Strukturen, wie z. B. eine Baumstruktur möglich.

Patentansprüche

1. Analysechip (2) zur Untersuchung von biologischen Proben, der einen Träger (4) aufweist, auf dessen Oberfläche (6) mindestens eine Biomolekülmatrix (16) aufgebracht ist, wobei die zu untersuchende biologische Probe über jede Biomolekülmatrix (16) strömt und der Analysechip (2) mindestens ein Speichermedium (20, 22, 24) aufweist.
2. Analysechip (2) nach Anspruch 1, wobei der Träger (4) aus einem Kunststoff hergestellt ist.
3. Analysechip (2) nach Anspruch 2, wobei der Kunststoff insbesondere ein Derivat von Polycarbonat ist.
4. Analysechip (2) nach Anspruch 3, wobei die Biomolekülmatrix (16) durch kovalente Kopplung von Biomolekülen an semifluidische, gelartige Polymeroberflächen im Bereich der Proben aufgebracht ist.
5. Analysechip (2) zur Untersuchung von biologischen Proben, der einen Träger (4) aufweist, auf dessen Oberfläche (6) mindestens eine Biomolekülmatrix (16) durch kovalente Kopplung von Biomolekülen an semifluidische, gelartige Polymeroberflächen im Bereich der Proben aufgebracht ist.
6. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Biomolekülmatrix einzelne Dots (16) aufweist.

7. Analysechip (2) nach Anspruch 6, wobei jeder Dot (16) der Biomolekülmatrix eine individuelle Molekülspezies repräsentiert.

8. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Oberfläche (6), auf der die Biomolekülmatrix (16) aufgebracht ist, planar ist.

9. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Oberfläche (6) eine mikrofluidische Struktur (10) aufweist, in der die Biomoleküle vorgesehen sind.

10. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Träger (4) mindestens ein Medium (12, 14) aufweist, auf dem sich die Biomolekülmatrix (16) befindet.

11. Analysechip (2) nach Anspruch 10, wobei das Medium (12, 14) Glas, Quarzglas, ein Kunststoff oder Silicium-Silikat ist.

12. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 5 bis 11, wobei der Analysechip ferner mindestens ein Speichermedium (20, 22, 24) aufweist.

13. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 12, wobei das Speichermedium ein elektronischer Speicherchip (20), ein Magnetstreifen (22) und/oder ein Barcode (24) ist.

14. Analysechip (2) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Träger (4) ferner Justiermittel (18) zum exakten Einlegen in einen Analysator aufweist.

15. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 2 bis 14, wobei der Träger (4) ein Mikrospritzguß-Element ist.

16. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Biomolekülmatrix (16) mindestens doppelt redundant vorhanden ist.

17. Analysechip (2) nach einem der Ansprüche 9 bis 16, wobei die mikrofluidische Struktur (10) einen mäanderförmigen Kanal bildet.

18. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei an einer Unterseite (28) des Trägers (4) ein optisches Linsenfeld (30; 36) vorgesehen ist.

19. Analysechip (2) nach Anspruch 18, wobei das Linsenfeld (36) ein zweidimensionales Fresnel-Linsenfeld ist.

20. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei entsprechend der Biomolekülmatrix (16) eine Vielzahl optischer Gitter (32) vorgesehen ist.

21. Analysechip (2) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Auswertung der biologischen Proben der Analysechip (2) so ausgestaltet ist, daß die Biomolekülmatrix (16) von einer der der Oberfläche (6) gegenüberliegenden Unterseite (28) mit Lichtstrahlen (26; 34) von einer Lichtquelle beaufschlagt werden kann.

22. Verwendung des Analysechips (2), insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, zur Untersuchung von DNA-, RNA-Molekülen, Proteinen, Peptiden und/oder Polysacchariden.

23. Verfahren zur Analyse von Biomolekülen auf einem Analysechip, insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mit den folgenden Verfahrensschritten:

- (a) Aufbringen einer zu analysierenden Probe auf eine Oberfläche (6), die mindestens eine Biomolekülmatrix (16) aufweist;
- (b) Überströmen der Biomolekülmatrix (16) durch die Probe entlang einer mikrofluidischen Struktur;
- (c) Einlegen des Analysechips (2) in einen Analysator; und
- (d) Auswerten des Analysechips (2).

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die Auswertung des Analysechips (2) durch Einstrahlen von Licht von einer Unterseite (28) des Analysechips (2) erfolgt.
25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, wobei die Auswertung des Analysechips (2) durch Lichteinkopplung über ein optisches Linsenfeld (36) und Gitter (32) erfolgt, wobei jedes Gitter (32) jeweils einem Punkt (16) der Biomolekülmatrix zugeordnet ist und das optische Linsenfeld (36) die einfallenden Lichtstrahlen auf die jeweiligen Gitter (32) fokussiert, so daß bei einer Massen-anlagerung das evaneszente Feld beeinflußt und diese Beeinflussung im Fernfeld meßbar wird.
26. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, wobei die Auswertung des Analysechips (2) durch Lichteinkopplung über ein Linsenfeld (36) erfolgt, das am Analysechip (2) integriert ist und eine konfokale Beleuchtung bewirkt, so daß entsprechend markierte Systeme einen optisch erkennbaren Reaktionsnachweis liefern.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

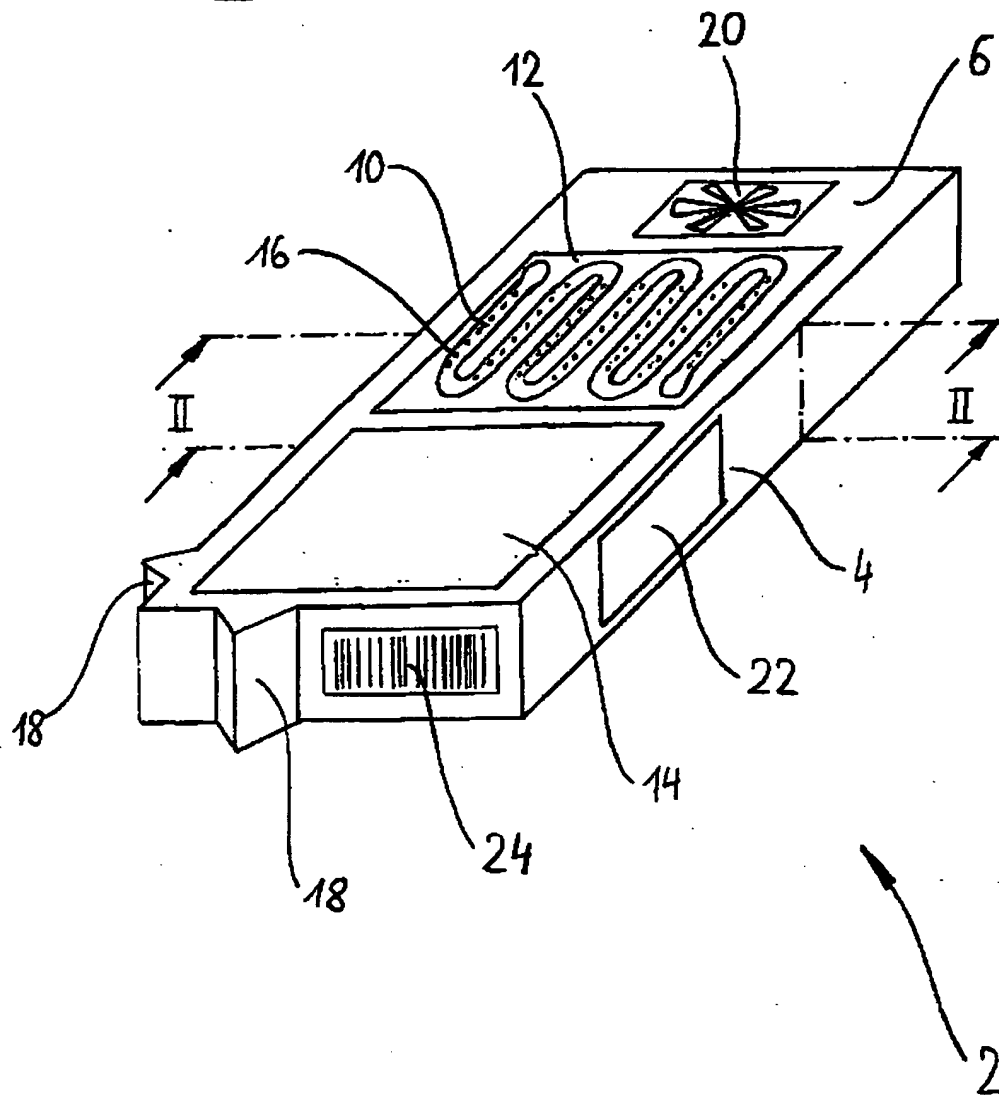
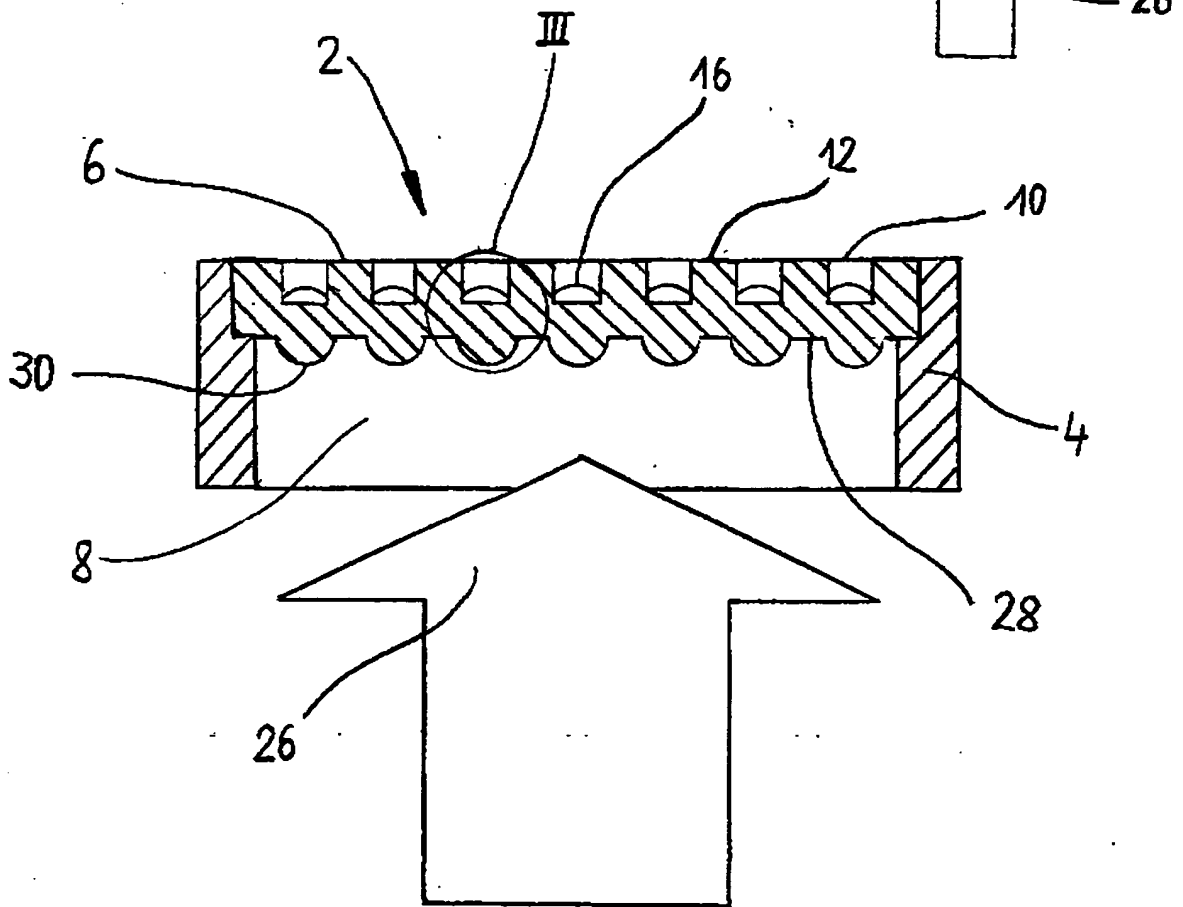


Fig. 2

Fig. 3



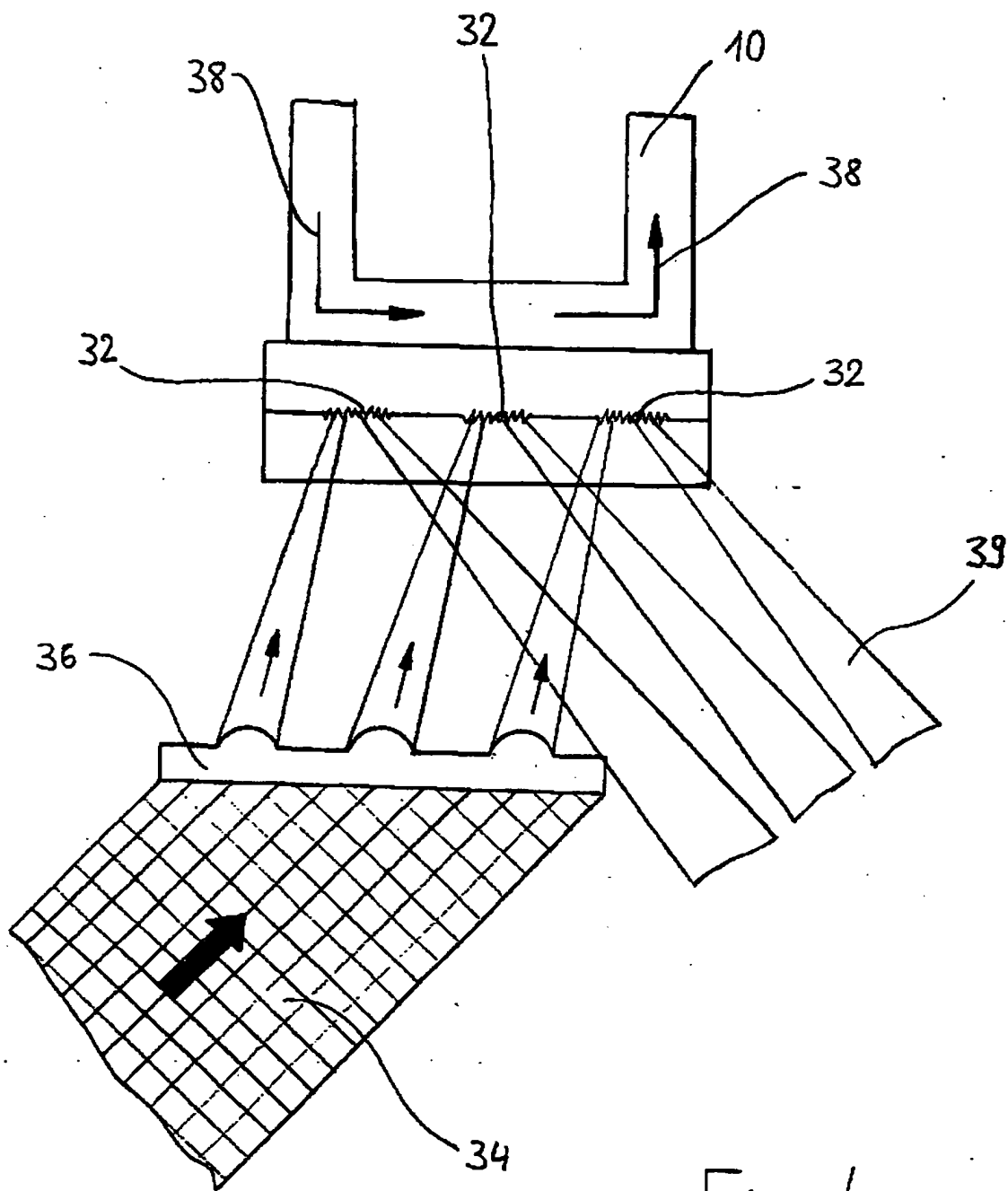


Fig. 4